Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
Korbinian-Brodmann-Haus
ehem. Direktor: Professor Dr. B. Ostertag

Zur Randzonensiderose des Zentralnervensystems

Eine klinisch-anatomische Studie

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Peter Mohrmann

aus Essen

1965

8193

Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
Korbinian-Brodmann-Haus
ehem.Direktor: Professor Dr. B. O s t e r t a g

Zur Randzonensiderose des Zentralnervensystems

Eine klinisch-anatomische Studie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter M o h r m a n n
aus Essen

1965

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. W. S c h u l t e

Berichterstatter: Professor Dr. B. O s t e r t a g

Inhalt

Seite:

A. Einleitung I

B. Fallbericht 2

C. Diskussion I3

I. Zur Pathogenese der Eisenablagerungen I4

a.) Randzonensiderose als Folge einer lokalen Hämochromatose. I6

b.) Randzonensiderose als Folge subarachnoidaler Blutungen. I8

c.) Idiopathische Randzonensiderose 25

II. Zur Frage der Parenchymschädigung.

D. Zusammenfassung 29

E. Literaturverzeichnis 35

A. Einleitung

SPATZ (I922) teilte die im Hirn nachweisbaren Eisenablagerungen in drei Gruppen ein: I) das autochthone Gehirneisen, 2) das sog. Blutzerfallseisen nach Blutungen im ZNS, 3) das bei der progressiven Paralyse vorkommende Paralyseeisen.

I928 beschrieb erstmalig BAUER ein pathologisches Erscheinungsbild, das er für einen Fall von lokaler Hämochromatose hielt, und bei dem schon makroskopisch eine als Braunfärbung sichtbare Hämosiderinspeicherung in den weichen Häuten von Groß- und Kleinhirn und in der äußersten Schicht von Groß- und Kleinhirnrinde vorlag. VOLLAND fügte I949 die Eisenablagerungen im ZNS bei der Hämochromatose der SPATZschen Einteilung als vierte Gruppe hinzu.

Ähnliche Befunde erhoben NOETZEL I940, I955; LEWEY u. GOVONS I942; M. NEUMANN I948, I956; GARCIN u. LAPRESLE I957; P. ROSENTHAL I958; JAKOB I959.

Da sich die Eisenpigmentablagerungen in allen Fällen auf die äußeren- und inneren Randzonen des Großhirns, Kleinhirns und des Rückenmarks erstreckten, prägte ROSENTHAL für dieses Bild den Namen RANDZONENSIDEROSE.

Auffällig ist ein relativ einheitliches, klinisches Krankheitsbild, das dem Tod teils längere, teils kürzere Zeit vorausging. Meist handelt es sich um Gangstörungen, Ataxien, Schwerhörigkeit, Gedächtnisverlust und Sehstörungen (häufig Erbrechen). Die von allen Autoren beschriebenen Parenchymschäden im Bereich des ZNS, vor allem Markscheidendegenerationen und Kleinhirnkuppennekrosen, werden auf eine toxische Wirkung des Eisenpigmentes zurückgeführt.

Unterschiedlich ist die Auffassung bezüglich der Herkunft des Eisenpigmentes. BAUER, NEUMANN, sowie LEWEY und GOVONS glauben an das Vorliegen einer lokalen Hämochromatose, während NOETZEL und GARCIN u. LAPRESLE an eine Diffusion von hämatogenem Eisenpigment nach rezidivierenden, kleineren Subarachnoidalblutungen denken. ROSENTHAL wiederum spricht von "idiopathischer" Randzonensiderose auf Grund von Permeabilitätssteigerungen im Bereich der Meningealgefäße, oder von Mangel an eisenbindendem Liquoreiweiß.

Die Seltenheit der Fälle und die unklare Pathogenese der

Eisenablagerungen im Zentralorgan rechtfertigen Beschreibung und Diskussion eines weiteren Falles, der elf Monate vor seinem Tode einen Unfall mit Schädeltrauma erlitten hatte

B. Fallbericht

Herr A. geb. I9. I. I906, gest. I. 4. I958 (ES Nr. I5454/59). Nie ernstlich krank gewesen.
Autounfall am 29. 4. I957. Sein haltender Pkw wurde durch einen Lkw von hinten gerammt und mehrere Meter über die Straße geschleudert. Kurzzeitig Bewußtseinsverlust; Nachdem er wieder zu sich gekommen war, Übelkeit und heftige Kopfschmerzen. Er fühlte sich so wenig verletzt, daß kein Strafantrag gestellt wurde.
Bei dem am gleichen Tage aufgesuchten Hausarzt klagte er über Kopfschmerzen, Schwindel, Schmerzen in allen Bewegungen der HWS und Schmerzen im linken Knie. Befund: Commotio cerebri, Prellung des li. Knies, Prellung der Hals- und Schultergegend und der Bauchmuskulatur.
Bis zum 8. 5. war Herr A. I00 %, bis zum 20. 6. 30 % erwerbsunfähig, ab 2I. 6. voll arbeitsfähig. Behandlung: Bestrahlungen, Massagen und medikamentös.

Angaben der Ehefrau: Nach dem Unfall nicht mehr richtig erholt und seitdem etwas verlangsamt.
Oktober I957 plötzliche Verschlechterung des Zustandes mit starken Kopfschmerzen, Schwindel (Erbrechen), Ohrensausen, Kreuz- und Fußschmerzen. Auf dreiwöchige Monotreanbehandlung gingen die Beschwerden etwas zurück.
Februar 58 erneute Verschlechterung , psychische Veränderungen, Verwirrtheitszustände, Desorientiertheit und Somnolenz mit zeitweiligem Sopor.
2I. 3. 58 Klinikaufnahme wegen Verdacht auf organischen Hirnprozeß, möglicherweise Tumor.
Aufnahmebefund: 52 jähriger, aufgeschwemmter Pykniker mit stark gerötetem Gesicht, Varikosis beider Unterschenkel mit handflächengroßen braunen Pigmentationsbezirken.

Amputation des I. bis 4. Fingers links. Neurologisch: Deutliche Abschwächung aller Sehnenreflexe bei gut erhaltener grober Kraft in Armen und Beinen. Beiderseits fehlen PSR. Stauungspapille beiderseits von 3,5 Dioptrien. Psychisch somnolent bis soporös, und örtlich, zeitlich und zur eigenen Person völlig desorientiert. BSR IO/35. Blutbild: Hb I5,5 g%, RR I50/95, 4,87 Mill. Erythrocyten, 8I50 Leukocyten, HBE 3I,5. Diffential Blutbild o. B. Urin o. B. Nüchternblutzucker mit 98 mg% normal.
EEG: Schwer auswertbares EEG eines schlecht entspannenden Patienten, stellenweise allgemein leicht verändert. Linksseitige Herdveränderungen mit Übergang in unregelmäßige Delta- und langsame Zwischenwellen, sowie Alphaverlangsamung im Vergleich mit rechts. Das EEG schien den Tumorverdacht zu bestätigen. Arteriogramm links: Stärkerer Hydrocephalus, kein Anhalt für einen verdrängenden Prozeß.
Zunahme der Somnolenz. Nach der Arteriographie Temperaturanstieg auf 39,6 Grad.
Wegen Verdachtes auf Verschlußhydrocephalus Verlegung in eine chirurgische Klinik. Dort eben noch ansprechbar, keine neurologischen Herdzeichen.
Arteriographie rechts: Großer Hydrocephalus, kein von der Norm abweichender Befund. Erneute Reaktion mit hohen Temperaturen.
Auf Grund der Nackensteifigkeit wurde ein entzündlicher Prozeß angenommen. Lumbalpunktion: Enorme Druckerhöhung, hämorrhagischer Liquor mit sehr hohen Eiweißwerten, Zellzahl I2/3.
Mehrfache Lumbalpunktionen führten zu einer leichten Besserung. Therapeutisch Penicillin intralumbal und Achromycin intravenös.
Tod am I. 5. 58 unter Bewußtlosigkeit und zentralen Erscheinungen.

Klininische Diagnose: Cerebrale Dekompensation bei Hydrocephalus externus und internus. Rechtsseitiges Herzversagen.

Makroskopischer Befund

Schädelhöhle: Mäßig prall gespannte Dura mit glatter, hellgrauer Außen- und Innenfläche. Hirngewicht 1300 g. Am fixierten Gehirn weiche Hirnhäute über der Konvexität milchig-trüb, undurchsichtig und verbreitet rostbraun verfärbt.
Die Braunfärbung ist über der Basisfläche und über dem Kleinhirn am ausgeprägtesten.
Die Verfärbung der weichen Häute reicht oft bis in die Furchentäler hinein; so etwa im Gebiet der Cysterna Fossae Sylvii und in den Furchen der Kleinhirnläppchen.
Frontopolar und frontobasal sind die weichen Häute leicht verdickt.
Beim Ablösen von Teilen der weichen Häute zeigt es sich, daß die Anfärbung nicht nur die Leptomeningen betrifft, sondern z. T. auch auf die benachbarte Hirnrinde übergeht.
Auf der Hirnoberfläche finden sich jeweils unter verfärbten Stellen der Meningen fleckförmige, diffuse, rostbraun pigmentierte Gebiete, - sowohl auf Windungskuppen als auch über Windungsfurchen - , die sich nicht wegwischen lassen.
Die verfärbten Stellen nehmen basiswärts zu.
Am stärksten ist die Braunfärbung über dem Gyrus temporalis superior, den Unterrändern der auf die Fissura Sylvii zulaufenden Frontal- und Parietalgyri und auf den Windungskuppen in der Fissura Sylvii.
Die Balkenoberfläche ist in der Nähe des Splenium Corporis Callosi verfärbt.
Die parieto-occipitale Mantelkante und die Basalfläche der Occipitallappen sind ebenfalls besonders stark pigmentiert. An der Basalfläche der Occipitallappen betrifft die Pigmentierung ausschließlich die Windungsfurchen.
Die Hirnbasisgefäße sind zartwandig, gut geschlängelt.
An der Unterfläche der im ganzen etwas atrophisch wirkenden Kleinhirnhemispheren finden sich geringgradige, frische subarachnoidale Blutungen.
Keine Kontusionsherde an der Hirnoberfläche. Wirbelkanal unauffällig.

(Herrn Prof. Dr. Masshoff gebührt unser Dank für die freundliche Überlassung des Sektionsprotokolles)

Glatte, zart glänzende Rückenmarkshäute. Auf Querschnitten durch das Rückenmark keine Veränderungen.

Auf Frontalschnitten mäßig erweitertes, symmetrisches Ventrikelsystem; Glattes Ependym. Keine Verfärbung.

Rindenband und Marklager sind bis auf die oberflächliche Rindenschicht von normaler Färbung, Ausdehnung und Konsistenz. Keine Verschmälerung oder Substanzdefekte in der Rinde. Die Stammganglien sind regelrecht ausgebildet. Die Substantia Nigra ist ausreichend pigmentiert. Ammonshornformation unauffällig. Mittelhirn, Zwischenhirn und Medulla oblongata sind makroskopisch ohne Besonderheiten.

Brusthöhle: Normale Herzgröße, kräftige, auf der Schnittfläche rostbraune Muskulatur. Harte, grauweiße Einlagerung an der Basis der Aortenklappen. Gelbe, spritzerartige Wandeinlagerungen im Anfangsteil der Aorta. Zylinderförmig erweiterte Bronchien, gelbe Wandeinlagerungen in den Ästen der Arteria pulmonalis.

Halsorgane: Geringe Blutungen entlang der Arteria carotis communis rechts in die Halsweichteile. Struma colloides diffusa.

Bauchorgane: o. B.

Mikroskopischer Befund

Hirnhäute und Plexus:
Das Gehirn wurde in zahlreichen Schnitten nach Paraffineinbettung untersucht.
Entsprechend dem makroskopischen Befund betreffen die augenfälligsten Veränderungen die weichen Häute.

Starke Auflockerung des subarachnoidalen Gewebes, es enthält vermehrt kollagene Fäserchen und ist sehr zellreich.
Diese Veränderungen der weichen Häute sind über der Konvexität am deutlichsten ausgeprägt, an der Basis betreffen sie nur die meningealen Bezirke über den Sulci collateralis und -occipitotemporalis. Die Verdickung der weichen Häute reicht bis tief in die Windungsfurchen der Großhirnrinde hinein.
Neben jungen und älteren Bindegewebszellen finden sich in den Maschen des Subarachnoidalraumes massenhaft große, mit feinkörnigem bis grobschölligem Pigment von brauner Eigenfarbe beladene Makrophagen. Das Pigment gibt eine positive Berliner-Blau-Reaktion. Es handelt sich also um Siderinpigment.
Abgesehen von der intracellulären Speicherung liegen eisenpositive Farbstoffkörnchen und -klümpchen teils frei im Gewebe, teils imprägnieren sie faserige Bestandteile der weichen Häute. Nicht selten findet man auch Siderinpigment in den Adventitiazellen von Meningealgefäßen.
Außer dem bräunlichen Eisenpigment enthält das subarachnoidale Gewebe hin und wieder eisennegative, kristallartig aussehende Farbstoffpartikel von goldgelber Eigenfarbe: Mit großer Wahrscheinlichkeit eisennegatives Hämatoidin.
Die Beladung der weichen Häute mit Eisenpigment erstreckt sich auf das Gebiet des Temporallappens, der Hirnbasis und der Konvexität bis zur zweiten Stirnwindung. Bei sonst gleichmäßiger Verteilung findet sich die stärkste Pigmentierung jeweils in dem Gebiet über den Windungsfurchen.

Im Gebiet der Fossa Sylvii, des Gyrus temporalis superior, des Gyrus hippocampus und des Sulcus temporalis inferior findet man teils ganz frische, teils ältere Subarachnoidalblutungen, mit Erythrocyten in den verschiedensten Abbaustadien.

Im meningealen Bindegewebe: Perivasale, lymphocytäre Infiltrate und über längere Strecken Lymphocytensäume entlang der Pia. Regelmäßig treten Plasmazellen und sogenannte Maulbeerzellen auf.

Besondere Beachtung verdienen Veränderungen, die sich an einigen Arteriolen der Meningen zeigen. Neben konzentrisch angeordneten, lockeren Faserwucherungen um einige Gefäße des Subarachnoidalraumes finden sich an den Wänden mancher Gefäße - auch intracorticaler -, Veränderungen, die am ehesten dem Formenkreis der Hyalinose zuzurechnen sind. Die Veränderungen betreffen hauptsächlich die Intima und Media. Die geschädigten Gefäße sind dickwandig und verquollen. An Stelle der Media sieht man eine homogene, nahezu kernlose Wand, die bei einigen Gefäßen in einzelne Lamellen und ringförmige Schalen gespalten ist. Bei anderen verdünnt sich die Gefäßwand abschnittsweise auf ein Drittel ihrer bisherigen Stärke.

In van-Gieson-Präparaten ist die so veränderte Media homogen bräunlich-gelb. PAS-Reaktion und Alcianblaufärbung negativ.
An der Basis und im Schläfenlappenbereich sind einige dieser Gefäße im Subarachnoidalraum durch homogene Massen thrombosiert.
Keine arteriosklerotischen Gefäßveränderungen.
Dura unauffällig, am visceralen Blatt einige Maulbeerzellen.
Die Plexuszellen im Bereich der Cella media enthalten feinkörnig bis grobscholliges Siderinpigment, das teils kontinuierlich größere Zottenabschnitte betrifft, teils Einzelzellen. Vereinzelt zeigen die Plexusgefäße analoge Wandveränderungen wie die der Piagefäße.

Großhirn:
In der Randzone des Großhirnmantels werden ebenfalls eisenpositive Stoffe in verschiedenen Form vorgefunden. Die äußere Randzone des Gehirns ist diffus mit eisenpositivem Pigment durchsetzt. Am stärksten ist die parenchymatöse Siderinablagerung jeweils in Gebieten, über denen sich auch hochgradige Speicherung in den Meningen zeigt, also über den Windungsfurchen. An der Konvexität reicht die Randzonenspeicherung ebenfalls nur bis in die Höhe der zweiten Stirnwindung.

In der Regel beschränkt sich die Pigmentierung auf die Molekularschicht, nur vereinzelt findet man Eisengranula auch in der Lamina granularis externa.
Zum Teil liegt das Eisen frei im Gewebe, der weitaus größere Teil liegt aber intrazellulär. Besonders reichlich ist die Pigmentspeicherung im Zellplasma der Astrocyten, oft sind die Fortsätze der Astrocyten von kleinen Eisengranula imprägniert, sodaß im Eisenpräparat die typische Sternform sichtbar wird. Auch die Hortegazellen beteiligen sich an der Speicherung, während speichernde Oligodendrogliazellen und imprägnierte Nervenzellen (Cajal-Zellen) sehr selten sind. Die Wände kleiner Rindengefäße von Kaliber der Arteriolen sind vielfach kernlos und wirken wie strukturlose Rohre. Einige von ihnen sind thrombosiert.
Perivasale Ablagerungen des Eisenpigments und z. T. auch Speicherung in Adventitiazellen kann bei einigen Randzonengefäßen beobachtet werden.
Parenchymschäden im Bereich der Pigmentablagerungen in der äußeren Randzone liegen im Großhirn nicht vor. Allenfalls sieht man im Weigertschen Markscheidenbild eine leichte Auflockerung der Horizontalfaserschicht. Keine Rindeneinschmelzungen oder Narben.
Vergleicht man die Zahl der Gliazellen in unpigmentierten Rindengebieten mit der an Stellen stärkerer Eisenablagerung, so zeigt sich, daß die Randzonenspeicherung mit einer erheblichen Gliazellzahlvermehrung einhergeht. Polarisationsoptisch deutliche Randgliose, Vermehrung faserbildender Astrocyten in der Molekularschicht, deren faserige Fortsätze oft bis zur Randzone zu verfolgen sind.

In Hemispherenmark und in den Stammhirnkernen besteht eine unterschiedlich starke Kapillarhyperämie. In Höhe des Nucleus ruber findet sich medial vom rechten Seitenventrikel eine frische, intracerebrale Blutung, im Bereich der Substantia nigra mehrere frische Ring- bzw. Kugelblutungen. In den Zentren des autochthonen Gehirneisens ist keine pathologische Pigmentierung festzustellen.

Dichte Ansammlung von Corpora amylacea subependymal, besonders im Gebiet der Seitenventrikel. Innere Randzone und Ependym unauffällig, ebenso der Nervus opticus.

Kleinhirn:

Die Veränderungen der Meningen gleichen denen des Großhirns: Es zeigen sich Zell- und Faservermehrung, sowie rostbräunliche Verfärbung. Auch finden sich im Maschenwerk der weichen Häute locker verstreute, verschieden stark färbbare Erythrocyten, in einigen Sulci stärkere frische Blutungen.
Die Leptomeningen sind angefüllt mit zahlreichen eisenspeichernden Makrophagen.
Gefäßwandveränderungen sind seltener als im Großhirn anzutreffen. Im Bereich der stärksten Blutung zwei hyalin thrombosierte Meningealgefäße. Perivasal einzelne lymphocytäre Infiltrate.

Im Bereich der makroskopisch beschriebenen Blutung ist es zu Parenchymschäden der angrenzenden Windungskuppen, teils als Verschmälerung der Molekularschicht, teils in Form keilförmiger Gewebsschädigungen gekommen. Vermehrung der Makro- und Mikroglia. Keine Fettkörnchenzellen.
Hier, aber auch an ungestörten Kleinhirnkuppen, ist ist es zu diffuser Durchtränkung des Gewebes mit eisenpositivem Material gekommen. In der Molekularschicht liegen nur einige mit Pigment beladene Makrophagen und Astrocyten, besonders intensiv ist die Ablagerung im Bereich der Purkinjezellschicht. Das Pigment liegt hier zum größten Teil innerhalb der erheblich proliferierten Makro- und Mikrogliazellen, deren Fortsätze sich zum Teil auf diese Weise darstellen. Geringe Vermehrung der Bergmannschen Glia. Die Purkinjezellen sind hier vollständig geschwunden. In einiger Entfernung, zu den Windungsfurchen hin, finden sich Purkinjezellen mit zum Teil intensiver Eisenspeicherung in den verschiedensten Untergangsstadien. (Verminderte Anfärbbarkeit mit basischen Farbstoffen, Hyperchromatose des Kernes und Pyknose).

Andere Eisen speichernde Purkinjezellen sind unverändert.

In Windungsfurchen und auf Kuppen, wo kein Eisen aufgenommen wurde, ist Zahl und Form der Purkinjezellen normal. An Stellen stärkster Pigmentansammlung ist die Körnerschicht markwärts abgedrängt. Dort findet sich auch hin und wieder ein Eisen speichernder Astrocyt.
Im Kleinhirnmark vereinzelte frische Erythrocyten-austritte und ein thrombosiertes Gefäß.
Kein Untergang oder Lichtung der Markscheiden.
Polarisationsoptischer Nachweis der Gliafasern im Kresylviolett: In der Kleinhirnrinde auf den Läppchenkuppen palisadenartige Gliafaserbildung in der Molekularschicht, ohne obligaten Purkinjezellausfall an den gleichen Stellen, allerdings mit Überwiegen an den geschädigten Kleinhirnkuppen.

Rückenmark:

Das proximal und distal an Längs- und Querschnitten untersuchte Rückenmark zeigt die gleichen Verhältnisse wie das ZNS, nur in geringerem Maße.
In den weichen Häuten ausgeprägte bindegewebige Faserwucherungen, welche von perivasalen, lymphocytären Infiltraten durchsetzt sind. Auf Längsschnitten begleiten Lymphocytensäume die Pia. Gefäßveränderungen, entsprechend denen der Hirnhäute, liegen in größerer Zahl vor.
Im Bereich der Leptomeninx sind nur einzelne Eisenpigment speichernde Makrophagen zu finden, aber die Randzone des Rückenmarks ist in Form eines gleichmäßigen, feinen Saumes mit Siderinpigment besetzt. Die Ablagerungen liegen vorwiegend in großen, plasmareichen Astrocyten, deren Zahl deutlich vermehrt ist. Die Beteiligung der Mikroglia an der Speicherung ist geringer.
Im Bereich der Medulla oblongata findet man in größerer Zahl Ablagerungen in den Vordersträngen. Allgemein ist die Pigmentation gleichmäßig auf den äußersten Rand beschränkt. Keine Gewebsuntergänge. Unauffälliger Markkanal.
In der Höhe des Halsmarkes sind teils kleinere, teils größere Erythrocytenaustritte im Gebiet beider motorischer Vorderhörner zu sehen.

Austretende Spinalwurzeln sind pigmentfrei.
Einige kollagene Fasern der Dura mater spinalis sind mit Hämosiderin imprägniert.

Körperorgane:

Leber: Periphere und intermediäre, großtropfige Verfettung. Mäßig starke chronische Stauung mit Erweiterung der zentralen Läppchenabschnitte und geringer Verschmälerung der zentralen Bälkchenteile.
Subkapsulär ist es zu einer diffusen Eisenablagerung gekommen, die die Parenchym- und Kupferschen Sternzellen betrifft. Die Zellgrenzen treten stark blau gefärbt hervor.
Im Inneren des Organs vereinzelt Sternzellensiderose. Periportales Bindegewebe nicht vermehrt. Einige Gefäße in den Glissonschen Dreiecken sind leicht hyalin verändert.

Milz: Weite, stark mit Blut gefüllte Sinus, keine Zellvermehrung. Kleine Follikel ohne Reaktionszentren. Hin und wieder feinkörnige Siderose einiger Pulpaendothelien, dazu einzelne, besonders subkapsulär liegende Eisen speichernde Makrophagen.
Einige Bindegewebszellen in der Milzkapsel enthalten scholliges oder feinkörniges Siderin. In den Adventitiazellen einer Trabekelarterie vereinzelt Eisen.
In der Milz ist es zu massiven, regressiven Gefäßwandveränderungen , die besonders die Knötchenarterien betreffen, gekommen. Vom Mediazellkernschwund, Gefäßwandfibrosierung bis zu dicken, durch hyaline Substanz homogenisierten Mediae finden sich alle Stadien der Gefäßwandschädigung.
Stellenweise ist es zum Ausfluß hyaliner Massen aus dem Gefäß mit plasmatischer Infiltrationsnekrose des umliegenden Gefäßes gekommen.

Nebenniere: Unauffällig.

Lunge: Stark gestaute, zumTeil hyalin veränderte Gefäße. Herdförmiges anthrakotisches Pigment, den Pigmentkörnern ist häufig etwas Eisen angelagert. Häufige Einrisse der Alveolarsepten.

Herzmuskel: Stärkere interstitielle Lipomatose mit grober Auseinanderdrängung der Muskelbündel. Geringe interstitielle Fibrose der intermuskulären Septen.
Geringgradige, vorwiegend adventitielle und intrakapilläre Ablagerung von feinkörnigem Eisenpigment, vereinzelt auch in unmittelbarer Nähe der Muskelkerne.

Epikrise

Der 51 jährige Herr A. (ES.Nr. 15454/59) hatte elf Monate vor seinem Tode einen Autounfall mit Commotio und Prellung der Halsmuskulatur. Im Anschluß daran Verlangsamung.

Nach sechs bzw. neun Monaten schubweise Verschlechterung des Krankheitsbildes mit Somnolenz, Verwirrtheitszuständen, Schwindel und Kopfschmerzen. Erst wurde ein raumfordernder Prozeß, dann eine cerebrale Entzündung angenommen. Antibioticamedikation. Bei einige Tage vor dem Tode vorgenommenen Lumbalpunktionen fand sich eine Liquorxanthochromie. Exitus let. bei cerebraler Dekompensation und Rechtsversagen des Herzens.
Pathologisch anatomisch Vermehrung der kollagenen Fasern in den weichen Häuten im Sinne einer Meningealfibrose.
Eine schon makroskopisch als Braunfärbung sichtbare Speicherung von Hämosiderin im Subarachnoidalraum und in der Randzone des Gehirns ist besonders stark im Gebiet der Temporallappen, an der Hirnbasis und über dem Kleinhirn.
Mäßiger Hydrocephalus externus und internus.
Hyalinose der meningealen und intracorticalen Arteriolen.
Im Bereich einer frischen Arachnoidalblutung an der Unterfläche der Kleinhirnhemispheren Parenchymuntergang im Gebiet der Läppchenkuppen; daneben Untergang z. T. eisenspeichernder Purkinjezellen und Wucherung der ebenfalls an der Speicherung teilnehmenden Astrocyten.
Gleichmäßige gliöse Speicherung von Eisenpigment in der äußersten Randzone des Rückenmarks.
Siderinablagerung und Hyalinose in der Milz.
Keine Leberzirrhose und nur geringe Eisenspeicherung in einzelnen Kupferschen Sternzellen.

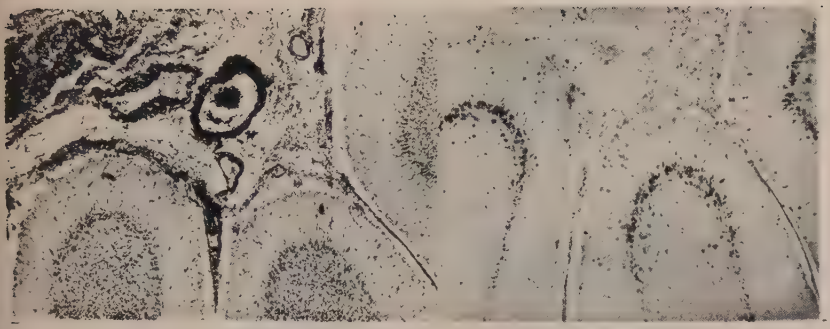

Abb. 1. (Mi. 3222 und Mi. 3223) Kleinhirnläppchen

links: Starke Proliferation der weichen Häute. Vermehrung des Maschenwerkes bis tief zwischen die Kleinhirnläppchen. Zugrundegehende Purkinje Zellen und Wucherung Bergmannscher Gliazellen an Stellen untergegangener Purkinje Zellen im Bereich der Windungskuppen. Van Gieson Färbung x 50

rechts: Gleiches Präparat. Die dunklen Zellen in den Windungskuppen sind z. T. imprägnierte Gliazellen. Z. T. zugrundegehende mit Eisen beladene Purkinje Zellen. Eisenreaktion x 50

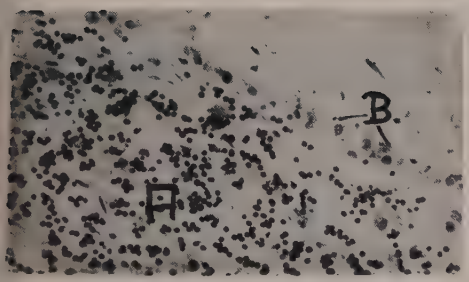

Abb. 2. Kleinhirnrinde
Ausschnitt aus 1.
(Mi. 3224)

Fehlen der Purkinje Zellen. Vermehrte Bergmann'sche Gliazellen in Höhe der Purkinje-Zellschicht. Auflockerung der Körnerschicht. Kresylviolett x 275

A: Körnerschicht
B: Bergmann'sche Gliazellen

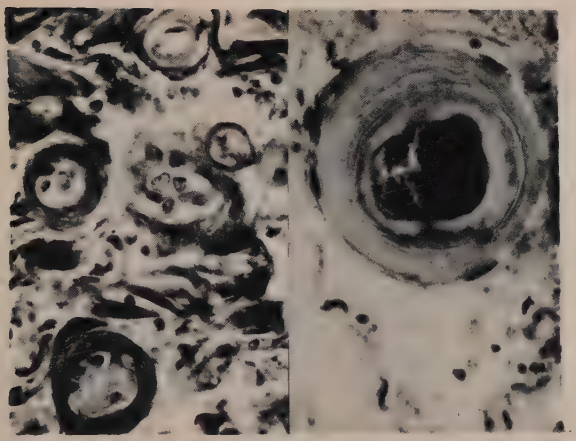

Abb. 3. (Mi. 38II und 38I2) Meningealgefäße

Links: Basalmeningen. Strukturlose, homogenisierte Gefäßwände. Die Endothelzellen der Arteriolen sind geschwollen und verklumpt. van Gieson x 465

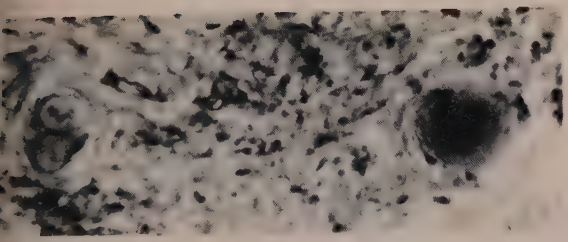

Abb. 4. (Mi. 38I3) Kleinhirn

In den verdickten weichen Häuten über Kleinhirnwindungskuppen zwei veränderte Gefäße, von denen eines hyalin thrombosiert ist. Schollige Eisenspeicherung in Makrophagen. Eisen x 360

Abb. 5. (Mi. 38I4) Rückenmark

Hyalin verändertes, thrombosiertes (?) Gefäß in der weißen Substanz des Rückenmarkes. Eisen x 465

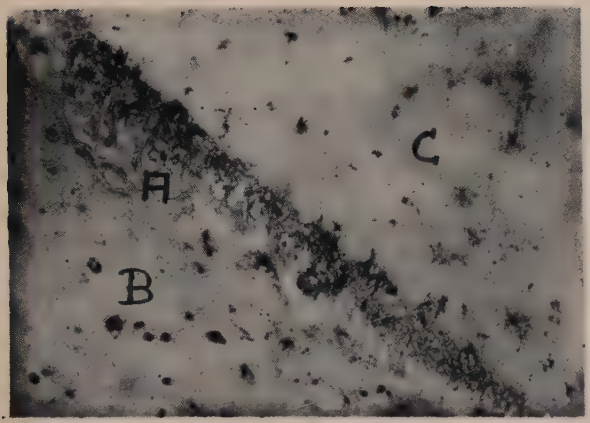

Abb. 6. (Mi. 323I) Großhirnrinde

Eisenimprägnierte Gliazellen in der Randzone. Eisenspeicherung in den massiv verdickten weichen Häuten.
Eisen x 225

A: Randzone
B: Molekularschicht
C: Meningealraum

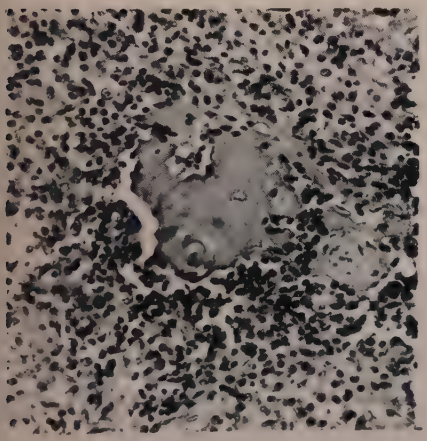

Abb. 7. (Mi. 38I5) Milz

Hyalinisierte Knötchenarterie mit Ausfluß der hyalinen Massen aus der Gefäßwand und plasmatischer Infiltrationsnekrose der Umgebung.
van Gieson x 292

P.A.D.: Siderose der weichen Hirnhäute und der äußeren Rindenschicht des Gehirns, geringe Meningealfibrose, Lungenemphysem, Bronchiektasien.
Hyaline Gefäßveränderungen in der Arachnoidea, in Gehirn, Lunge und Milz.
Stauungsfettleber, Stauung von Niere und Milz.

C. Diskussion

Dieser Fall läßt sich den bisher bekannten 14 Fällen von Randzonensiderose zuordnen.
Die Kriterien für die Randzonensiderose sind: I. Das klinische Krankheitsbild, II. Verdickung und Eisenspeicherung der weichen Häute, III. Durchtränkung der äußeren und inneren Oberfläche des ZNS und Parenchymschäden vor allem am Kleinhirn, an der Großhirnrinde und an den dorsalen Strängen des Rückenmarks.

Die typische Pigmentierung fehlte bei unserem Fall in der inneren Randzone und war im Rückenmark im Gegensatz zu den Fällen der anderen Autoren - ROSENTHAL und JACOB beschriebenen Durchtränkung des Rückenmarkes mit Eisenpigment bis zum Zentralkanal - erheblich schwächer als im Gehirn.
Bemerkenswert sind die Kleinhirnkuppennekrosen mit Purkinjezellausfall. Abgesehen vom Fall BAUER wurden sie von allen Autoren beobachtet und stellten bei unserem Fall die einzigen Parenchymschäden dar.
Bezüglich Pigmentverteilung und Kleinhirnlokalisation ähnelt unser Fall dem von NOETZEL 1955 beschriebenen, bei dem ein primäres Gallengangscarcinom und eine Hämorrhagische Diathese vorlag.
Die Orte der Eisenablagerung im ZNS sind mit den von GOLDMANN (1913) gefundenen Diffusionszonen bei zisternaler Injektion von semikolloidem, saurem Farbstoff annähernd identisch. SPATZ bestätigte 1934 diese Versuche. Subokzipitale Farbstoffinjektionen an menschlichen Leichen (SPATZ),

und Injektionen von Ferrocyanwasserstofflösung beim Menschen sechs Stunden vor dem Tode (MARINESCO, CESTAN u. RISER) brachten ein entsprechendes Ergebnis; Farbstoffaufnahme der ersten Rindenschicht im Gebiet der Zisternen und entlang der großen Hirnfurchen. Die Konvexität war meistens nicht pigmentiert.
I962 hat WECKERLE durch zisternale Injektion von Ferronascin und Ferrosulfat an Katzen, der Randzonensiderose entsprechende Befunde erzielen können. Auch die von ihr gefundenen Parenchymschäden betrafen in erster Linie das Kleinhirn bzw. die Purkinjezellschicht und erst in zweiter Linie die Markscheiden in Medulla und Rückenmark.
Alle diese Autoren sahen in der Randzonenspeicherung des Farbstoffes einen Ausdruck der Diffusion aus dem Liquor in das Hirngewebe. Interessant ist in diesem Zusammenhang der Hinweis von SPATZ, daß es auch nach Subarachnoidalblutungen zum Bild der totalen Injektion aller Subarachnoidalräume und sämtlicher Großhirnzisternen kommen kann.
Der Randzonensiderose vergleichbare Befunde fand WEED (I922) bei suboccipitaler Injektion von Ferrocyankalium, SCHALTENBRAND u. BAILEY bei Injektion von Silbernitrat, desgleichen IWANOWSKI u. OLZEWSKI (I960) bei zisternalen Gaben von heparinisiertem Eigenblut und einer Eisendextranverbindung.

I. Zur Pathogenese der Eisenablagerungen im ZNS.

Seit SPATZ und MÜLLER (I922) das physiologische Vorkommen von Eisen im ZNS nachwiesen, ist eine ganze Reihe von Krankheiten bekannt geworden, die mit einer teils lokalen, teils generellen Eisenvermehrung einhergehen und unter Umständen sogar ein der Randzonensiderose ähnliches Bild hervorrufen können.
Während es sich bei dem physiologisch vorkommenden Gehirneisen meist um Ferritin handelt (DIEZEL u. TAUBERT I955), ist die pathologisch eingelagerte Form meist das Hämosiderin.
GUIZETTI hat I9I5 auf die stärkere Eisenablagerung in der Großhirnrinde im Senium hingewiesen, die sich bei

seniler Entartung zur diffusen Durchtränkung der Rinde und intensiver, granulärer Speicherung in Oligodendrogliazellen steigern kann. (GELLERSTEDT I958)
Die Huntingtonsche Chorea geht mit einer diffusen Eisendurchtränkung des Striatum, die Hallervorden-Spatzsche Krankheit mit massiven Eisenablagerungen im Pallidum und in der Zona rubra der Substantia nigra einher.
Eine Krankheit, bei der es zu stärksten Eisenpigmentablagerungen in der Rinde kommt, ist die progressive Paralyse. Der Eisengehalt von Paralytikerhirnen ist insgesamt erhöht (TINGEY I939), aber zur besonderen Anhäufung von Siderinpigment - das nach VOLLHARD aus dem Blute stammen soll - kommt es in mesodermalen Gefäßwandzellen der Rinde, (SPATZ I922, WILSON, JACOB). Auch in hypertrophischen Hortegazellen, den sogenannten Stäbchenzellen, findet sich bei der progressiven Paralyse Eisenpigment in der Hirnrinde (BONFIGLIO, LUBARSCH, STRÄUßLER).
VOLLAND I938 fand bei der progressiven Paralyse einen deutlich erniedrigten Serumeisenspiegel, was er auf eine Eisenabwanderung ins ZNS im Sinne einer Infekthyposideramie (HEILMEYER) zurückführte.
OSTERTAG beobachtete bei einer luischen Meningitis besondere Eisenablagerung im Gebiet der Pia, PETTE jedoch hat bei luischen Erkrankungen nur wenig Eisen in den Meningen gefunden.
Bei der afrikanischen Schlafkrankheit kommt es zu Eisenablagerung in der Rinde entsprechend dem Befund bei der progressiven Paralyse (SPATZ, SPIELMEYER I922).
Die Polycytämia vera kann auch zu deutlicher meningo-corticaler Eisenablagerung führen (MENDEL), ebenso wie bei der Pachymeningosis hämorrhagica interna in einigen Fällen phagocytiertes Eisen in der Randzone des Gehirns nachgewiesen wurde (OSTERTAG I939, CAMMERMEYER I947, LINK).
Alle diese Befunde aber unterscheiden sich von den Eisenpigmentablagerungen der Randzonensiderose durch das Fehlen der typischen Parenchymschäden.
Für die Pathogenese der Randzonensiderose stehen heute folgende Ansichten zur Diskussion:

a.) Randzonensiderose als Folge einer lokalen Hämochromatose.

BAUER I928, NEUMANN I948,56 und LEWEY u. GOVONS I942 halten die Randzonensiderose für eine lokale Manifestation der Hämochromatose.
Die klinischen Kardinalsymptome der Hämosiderose sind: Hautpigmentierungen, Lebercirrhose, Diabetes, Myocardschädigung, endokrine Störungen und eine atrophische Gastroenteritis (HEILMEYER I954, BODECHTEL u. ERBSLÖH I954). Pathologisch-anatomisch findet sich in der Regel eine Eisenpigmentspeicherung in Leber und Milz und oft eine Braunfärbung der Darmschleimhaut durch das Pigment.
Das Krankheitsbild geht mit einer Hypersiderämie einher. Nach HEILMEYER kommt es dabei zu einer totalen Eisensättigung des eisenbindenden Proteins, was für die Pathogenese insofern wichtig sein soll, als unter diesen Bedingungen aus dem Darm zuströmendes Eisen in ionisierter Form ungebunden in alle Organe gelangen kann. Für die Entstehung der Hämochromatose werden ursächlich neben Schädigungen des Mucosablockes bei der Eisenresorption vor allem auch konstitutionelle Dispositionen angeführt, die durch das Hinzutreten einer exogenen Noxe,- z. B. chronischer Alkoholabusus (ALTHAUSEN I951) - zum Manifestwerden der Erkrankung führen (HEILMEYER I952, GAMMERDINGER Y. PIETZONKA I956, SHAPIRA u. DREYFUß I952).
Auch Eiweißmangelernährung wird als Ursache für die Hämochromatose diskutiert, da sie bei bestimmten südafrikanischen Negern gehäuft auftritt, (WALKER u. AVIDSON I950). Durch eiweißarme Diät konnte aber experimentell das Bild der Hämochromatose nicht erzielt werden; es kam nur zu stärkerer Eisenresorption (WYATT u. HOWELL I953 und GAMMERDINGER u. PIETZONKA I956, GILLMAN u. GILLMAN). Außer einigen wenigen Autoren, die experimentell Organveränderungen im Sinne der Hämochromatose erzielt haben wollen, (HALL u. Mc. KAY I931 und SCHWIETZER I952) ist es auf diesem Wege trotz jahrelanger, massiver Applikation von Eisen nicht gelungen, eine Hämochromatose zu erzielen, (ARNOLD I900, POLSON I928) auch bei intravenöser Zufuhr von hohen Eisen-

dosen kam es nur zu lokalen Organsiderosen (RÖSSLE I906 HUECK I912 und WECKERLE I962), ebenso bei jahrelang durchgeführten Bluttransfusionen: (WYATT u. GOLDBERG I949). Diese Ergebnisse sind geeignet, die Theorie einer konstitutionellen Disposition zu bestätigen.
Die Beteiligung des ZNS bei den gesicherten Fällen von Hämochromatose ist gering. Von den Eisenspeicherungsprozessen ist es gewöhnlich ausgeschlossen, nur die Epithelzellen des Plexus chorioideus nehmen in fastallen Fällen an der Eisenablagerung teil, und in kleinem Maße die Area postrema, die Epiphyse und der Hypophysenstiel (CAMMERMEYER I947, VOLLAND I947, HUECK I9I2). Gegenüber der Plexussiderose sind die Eisenablagerungen im Hirn wesentlich schwächer, und sie können hier ganz fehlen. Nur HOHLWILL I925 will eine Vermehrung des Eisens in den physiologischen Eisenzentren und HERZENBERG I926 Eisenpigment perivasculär und in Großhirnrindenkapillarendothelien beobachtet haben.
VOLLAND hielt die Plexussiderose für eine Folge der Hypersiderämie, eine Theorie, die durch die Versuche von WECKERLE erhärtet wurde. Die Autorin fand bei intravenöser Injektion von Eisenpräparaten außer einer Plexussiderose kaum Eisen im Gehirn. Das Fehlen von Eisen im Liquor bei diesen Versuchen spricht gegen HERZENBERG und VOLLAND,die über die Plexussiderose hinausgehende Eisenablagerungen im Gehirn bei der Hämochromatose für das Zeichen einer Eisenabgabe vom Plexus in den Liquor sahen.
Die Plexussiderose, die Pigmentspeicherung in der Area postrema, und evtl. in paraventrikulären, hypothalamischen Bezirken bei der Hämochromatose erfolgt somit (BODECHTEL u. ERBSLÖH) hauptsächlich an Stellen, die als Gebiet mit erhöhter Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke gelten. Nach VOLLAND kann es auch nach Blutungen in den Subarachnoidalraum zu Eisenpigmentablagerungen in den Plexusepithelien kommen. Diese Zellen beteiligen sich nach neueren Untersuchungen mit Isotopen auch an der Resorption des Liquors.

Weder die klinisch gesicherten Fälle von Hämochromatose, noch die Fälle mit experimentell erhöhtem Serumeisenspie-

gel zeigten also ein der Randzonensiderose vergleichbares Bild.
Auf der anderen Seite fehlten sämtlichen beschriebenen Randzonensiderosefällen die klinischen und pathologischen Zeichen für eine Hämochromatose. Einzig GARCIN u. LAPRESLE fanden in einem Fall einen Diabetes und eine Lebercirrhose, und obwohl SHELDON I927 darauf hinwies, bei der Hämochromatose könne der eine oder andere Faktor fehlen, halten wir die Entstehung der Randzonensiderose über eine Hämochromatose bei einer derartig geringen, klinischen Symptomatik vonseiten der Körperorgane für sehr unwahrscheinlich.

In diesem Zusammenhang muß eine Beobachtung PENTSCHEW's I958 erwähnt werden, der bei einer, durch Einnahme von Ferrosulfat-Tabletten entstandenen, enteralen Eisenvergiftung an einem Kind im ZNS Eisenablagerungen im Sinne einer Randzonensiderose bzw. der Farbstoffversuche von GOLDMANN und SPATZ gefunden hat.
Er glaubte bei diesem Befund an einen Transportmechanismus des Eisens Blut-Liquor-äußere Randzone.
Demgegenüber steht einerseits, daß bei anderen Eisenvergiftungen mit Ferrosulfat nie eine so intensive Beteiligung des Cerebrums gefunden wurde, und zum zweiten, daß in jüngster Zeit weder IWANOWSKI u. OLZEWSKI I960 noch WECKERLE experimentell durch hohe enterale Eisengaben einen vergleichbaren Befund erzielen konnten. Vielleicht erklärt er sich durch eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke im Säuglings- und Kleinkindalter, die durch BEHNSEN I927 experimentell bestätigt wurde.

b.) Randzonensiderose als Folge subarachnoidaler Blutungen

NOETZEL und GARCIN u. LAPRESLE nehmen als alleinige Ursache für die Randzonensiderose Blutungen in den Subarachnoidalraum an, auch wenn die Zahl der bekannten Fälle von Pigmentierung der Randzone des ZNS im Mißverhältnis zu der Zahl der Subarachnoidalblutungen steht, die klinisch und pathologisch-anatomisch diagnostiziert

werden. Mit einer einmaligen, starken Subarachnoidalblutung läßt sich die Entstehung dieses Bildes auch nicht erklären, denn bei Patienten, die 14 Tage nach einer Subarachnoidalblutung ad exitum kamen, - nach HYLAND 1950 sind das 30 % aller Fälle -, fanden sich keinerlei Zeichen für eine Randzonensiderose.
Nach spontanen Hirnblutungen fand STRASSMANN 1945 z. B. bei Ruptur eines Aneurysmas schon am sechsten Tage hämosiderinbeladene Histiocyten im pialen Bindegewebe, HAMMES 1943 sogar schon drei Tage nach Subarachnoidalblutungen. BAGENSTOß u. DRAPIEWSKI stießen nach Ventrikelpunktionen zwischen dem fünften und siebten Tag auf Eisenpigment. Hämosiderin braucht also zu seiner Entstehung nur wenige Tage und müßte, wenn es in größeren Mengen nach Subarachnoidalblutungen entstände, regelmäßig vorgefunden werden. Eine einfache Subarachnoidalblutung kann demnach nicht die Ursache der Eisenablagerungen in Meningen und Randzonen sein, zumal eine einzelne Blutung in 14 Tagen abgebaut wird, und Liquorxanthochromie höchstens bis drei Wochen nach einer Blutung im Meningealraum beobachtet wird. (KAZMEIER u. VOIGT 1956). Erythrocyten sind schon nach 48 Stunden zum Großteil aus dem Liquor verschwunden (RUSSEL 1932, SIMMONDS 1953). Dazu kommt, daß in keinem der mitgeteilten Fälle über die bei einer schweren Subarachnoidalblutung zu erwartenden, klinischen Erscheinungen berichtet wird.
Darum werden von NOETZEL als Ursache für die Randzonensiderose häufige oder prolongierte Blutungen in den Subarachnoidalraum gefordert, eine Meinung, der sich neben GARCIN u. LAPRESLE, ROSENTHAL, JACOB und WECKERLE auch wir anschließen möchten. Auch CAMMERMEYER glaubt, daß die von NOETZEL gefundenen Pigmentierungen das Ergebnis rezidivierender Subarachnoidalblutungen waren.
Versuche mit Injektionen von heparinisiertem Eigenblut an Hunden führten zu einem getreuen Abbild der Randzonensiderose IWANOWSKI u. OLZEWSKI 1960).

Als auslösende Ursache für wiederholte Subarachnoidalblutungen sind in erster Linie metastatische oder primär carcinomatöse Veränderungen an den Leptomeningen oder hirneigene Tumoren zu nennen (WECKERLE, JACOB). Bei ROSENTHAL's Fall II lag ein Rezidiv eines Oligodendrogliams, bei NOETZEL's Fall I (I940) eine Carcinose der weichen Häute nach einem primären Magencarcinom vor. Auch bei NOETZEL's Fall III (I955) und bei DASTUR u. SINH (I962) waren Blutungen auf Grund metastatischer Gewebswucherungen nachzuweisen.
JACOB diskutiert als Ursache für seine "chronisch progressive nekrotisierende, meningoencephale Haemosiderose" auch endo- oder exogene Stoffwechselstörungen. So handelt es sich bei NOETZEL II (I955) um einen Alkoholiker mit Lebercirrhose und Pachymeningosis hämorrhagica. Auch im Falle NEUMANN (I956) liegt eine Alkoholanamnese vor. Die Patientin von GARCIN u. LAPRESLE litt an schwerem Diabetes. Die Beobachtung NOETZELS II (I940) bei einer Meningitis hämorrhagica hat bis jetzt in der Literatur keine Parallele.
Es ist wahrscheinlich, daß nicht ein einzelner Faktor, sondern die Summation mehrerer Teilfaktoren für die Entstehund der Blutungen maßgeblich ist.
In diesem Zusammenhang müssen die Beobachtungen erwähnt werden, bei denen sich in der Anamnese ein oft schon längere Zeit zurückliegendes Schädeltrauma findet. Schon VOLLAND wies auf die Möglichkeit eines richtungweisenden Traumas bei dem als erstem bekannt gewordemen Fall von BAUER hin. Bei LEWEY und GOVONS Patient lag ein schweres Schädeltrauma 20 Jahre zurück, und bei NEUMANN I956, ROSENTHALS Fall IV und JACOBS Fall II waren bei der Untersuchung des Hirns Rindenprellungsherde zu finden, die auf ein durchgemachtes Schädel-Hirntrauma hindeuten. Auch bei unserem Fall steht am Beginn der klinischen Symptomatik I2 Monate vor dem Tode ein leichtes Trauma mit Commotio cerebri.

Diese theoretischen Erwägungen gewinnen durch die Experimente von GERLACH und BECKER I953 erheblich an Interesse. Sie prüften bei Katzen die Permeabilitätsverhältnisse an der Blut-Hirnschranke für Astralviolett FF nach gedeckten, stumpfen Schädelhirntraumen. Schon bei ganz geringen Traumen kam es nach ihren Versuchen zu einer erheblichen Permeabilitätsstörung sowohl an der Blut-Hirn- als auch an der Blut- Liquorschranke. Ähnliche Permeabilitätsstörungen bei stumpfen Hirntraumen fanden auch ZETTERHOLM I947 und ENGEL I948. GERLACH und BECKER weisen auf die klinische Bedeutung der Schrankenstörung beim Bagatelltrauma hin.
Damit erhebt sich die Frage, ob es nicht nach einem Trauma zu initialen, später zur Randzonensiderose führenden Schrankenstörungen kommen kann.
Für die Entstehung der Ranzonensiderose aus wiederholten, kleinen Subarachnoidalblutungen spricht, daß klinisch häufig schon längere Zeit vor dem Tode xanthochromer Liquor festgestellt wurde. NOETZEL I940, I955; LEWEY u. GOVONS; NEUMANN I948. Bei JACOB's Fall soll es im Anschluß an eine Geburtsblutung über sechs Jahre zu einer persistierenden Liquorxanthochromie gekommen sein. Dazu kommen bei der Sektion gefundene, frische Subarachnoidalblutungen in mehreren Fällen. Bei ROSENTHAL II; NOETZEL I950; GARCIN u. LAPRESLE; NEUMANN, ebenso in unserem Fall.

Das Auftreten von Hämatoidin, als einem eisenfreien Blutabbauprodukt, in unserem Falle, deutet auf mindestens eine kürzlich stattgefundene Blutung hin, denn nach STRAßMANN braucht das Hämatoidin mindestens 14 Tage zu seiner Entstehung.

Angiopathien im Subarachnoidalraum können offensichtlich auch den Ausgangspunkt für chronische, rezidivierende Blutungen darstellen. So lagen bei NOETZEL I955 und GARCIN u. LAPRESLE hämorrhagische Diathesen bei Gallengangscarcinom bzw. schwerem Diabetes vor, während ROSENTHAL's Fälle I, III und IV massive primär angiosklerotische Gefäßwandveränderungen mit teils frischen, teils älteren Massenblutungen aufwiesen.

Nach JACOB ist es bei einem Fall NEUMANN's auf Grund der Blutungsprozesse innerhalb der Hüllen des ZNS zu sekundären Angiopathien mit thrombotischen Verschlüssen einiger Meningealgefäße gekommen. Auch bei ROSENTHAL I sollen solche sekundären Angiopathien eine zusätzliche Rolle spielen.
WEBER I902 beschreibt erheblich veränderte Gefäße in der Nähe von älteren Hirnblutungen, die durchaus die Ursache für erneute Blutungen sein können.

Die in unserem Fall gefundenen Gefäßveränderungen gehören in den Formenkreis der Hyalinose. Bei derartigen regressiven Gefäßveränderungen mit Homogenisierung und Verquellung der Faserstrukturen in allen Wandschichten, und Gelbfärbung der Gefäßmedia bei van Gieson Färbung, kann es sich, wie LUDWIG I949 hervorhebt, um Vorstufen von Angionekrosen handeln, speziell an den Arteriolen, Die in unserem Fall beobachteten Gefäßveränderungen unterscheiden sich durch nichts von den z. B. bei STOCHDORPH beschriebenen hyalin umgewandelten Gefäßen bei Hypertonie,
Bei der Bildung des Hyalins, das hauptsächlich in Hirngefäßen mittleren und kleineren Kalibers vorkommt, werden Gerinnungs- und Quellungsphänomene in der Wand und Umwandlung der Gefäßwandzellen unter Mitwirkung von Blutbestandteilen diskutiert. (WEBER I902 und STOCHDORPH I958). Ob eine Dysproteinämie dabei eine Rolle spielen kann (ERBSLÖH) ist noch ungeklärt.

Mannigfache Ursachen können die hyaline Umwandlung von Hirngefäßen bewirken. Am häufigsten wird die Hypertonie genannt.
Bei Pellagra (KOZOWSKY u. WINKELMANN), Bleivergiftungen (PENTSCHEW I958), progressiver Paralyse (STRÄUßLER), aseptischen Meningitiden (DEKABAN u. Mc. EACHERN), CO_2-Vergiftungen (PENTSCHEW u. WOHLWILL) und bei Leukämien wurden schwerste hyaline Wandveränderungen beschrieben.

Besondere Beachtung verdienen Befunde von STÄMMLER, WOLF und NORDMANN, die arterielle Wandveränderungen im Sinne einer Hyalinose einmal bei Schädeltraumen, zum anderen bei Gefäßen, die in der Nähe einer stattgehabten Blutung lagen, beobachteten, und die Möglichkeit einer sekundären Blutung aus diesen Gefäßen - über Permeabilitätssteigerungen im Sinne des "Hématome fibrineux" von FROIN 1904 - diskutierten.
Schon WEBER 1902 warf die Frage auf, warum nicht multiple Hirnblutungen auch ohne Zugrundeliegen von Aneurysmen zustande kommen sollten, wenn ein so schwerer Erkrankungsprozeß der Gefäßwand vorläge. Neben ERBSLÖH, der in derartig veränderten Gefäßen eine wichtige Quelle für größere Blutungen und plasmatische Schrankenstörungen sieht, konnten auch LINDENBERG, WEBER, STÄMMLER, LUDWIG und WOLFF zeigen, daß es aus hyalinisierten Hirngefäßen massivst multipel bluten kann.
Wir sind auf Grund der in unserem Fall in Hirnrinde und Meningen verbreiteten Gefäßwandveränderungen der Meinung, daß es zu häufigen, klinisch überwiegend symptomlos verlaufenden Subarachnoidalblutungen und auf diesem Wege zur Randzonensiderose gekommen ist. Die Ursache der Gefäßwandhyalinosen bleibt in unserem Fall allerdings ungeklärt; der Blutdruck (150/90 mm Hg) war nicht erhöht. Die Blutungen könnten sekundär die Entstehung von Gefäßwandveränderungen begünstigt haben.

Einen weiteren Beweis für die pathogenetische Bedeutung von Subarachnoidalblutungen bei der Randzonensiderose sehen wir in dem Verhalten der Meningen.
In allen Fällen sind verdickte, fibrosierte Meningen beschrieben, und von JACOB's Fall I und uns wurden perivasculäre, lymphocytäre Infiltrate im Sinne einer aseptischen Meningitis beobachtet.

Es erhebt sich die Frage, ob diese lymphocytären Infiltrationen in den fibrösen Meningen auf einen primären meningo-encephalen Prozeß deuten, oder als symptomatische

Begleiterscheinungen (SPIELMEYER und SPATZ) zu werten sind. Die meisten Autoren behahen letztere Möglichkeit. Unter dem Einfluß von Blutungen kommt es (SPIELMEYER I922) zu Verdickungen und Wucherungen in den Meningen mit Bildung von kollagenen Fibrillen. Auch von FINLAYSON und PENFIELD I94I, HAMMES, DEKABAN u. Mc. EACHERN wurden häufig aseptische Meningitiden im Verlauf von Subarachnoidalblutungen beobachtet. BAGLEY I929, SPURLING und JACKSON I949 lieferten durch Tierversuche den Beweis für die Ansicht, daß Blutabbauprodukte im Subarachnoidalraum für das Auftreten einer aseptischen Meningitis verantwortlich sind (LAMB, STRAUß u. SANDS). BAGLEY fand bei zisternaler Injektion von heparinisiertem Eigenblut bei Hunden verdickte, im Sinne einer aseptischen Meningitis veränderte weiche Häute an den Stellen, wo das Blut eingewirkt hatte.

JACKSON kam nach suboccipitaler Injektion von Blutabbauprodukten und Serumeiweißfraktionen zu dem Schluß, der für die Toxicität und damit für die Auslösung der aseptischen Meningitis verantwortliche Faktor liege in der Hämkompomente des Hämoglobins und zwar in Form des Bilirubins. Auch BAGLEY und SPURLING machten das Bilirubin für die meningealen Reizungen verantwortlich. Injektionen von Serum, dialysierten Erythrocyten oder der Globinkomponente des Hämoglobins ergaben keine nennenswerten Befunde an den Meningen. Auch zisternale Injektionen mit Fremdstoffen, wie z. B. Farbstoffen (GOLDMANN und SPATZ) und Eisenverbindungen (WECKERLE) ergaben außer leichten meningitischen Reizerscheinungen nicht den für die Randzonensiderose typischen Befund.

Im Anschluß an stumpfe Schädeltraumen werden ebenfalls meningitische Erscheinungen mit Lymphocyteninfiltraten beobachtet (SCHLEUSSING I958).

Der Hinweis JACKSON's I949, daß bei einer aseptischen Meningitis die Permeabilität der Meningealgefäße für Blutbestandteile stark erhöht sei, ist vielleicht für die Pathogenese rezidivierender Subarachnoidalblutung von Bedeutung.

c.) Idiopathische Randzonensiderose

Der Begriff der idiopathischen Randzonensiderose wurde von ROSENTHAL I958 eingeführt. In einigen Fällen nahm er Blutungen als auslösenden Faktor des pathophysiologischen Geschehens im ZNS an. In der Mehrzahl der Fälle jedoch, bei denen Blutungen nicht in Frage kommen sollen, diskutiert er für die Entstehung das Auftreten von diffusiblem Eisen im Liquor. Das diffusible Eisen soll entweder über eine Permeabilitätsstörung der meningealen Gefäße bei Sättigung der Eisenbindungskapazität des Liquoreiweißes, oder über einen primären Mangel an eisenbindendem Liquoreiweiß zustande kommen. Als Stütze für seine Theorie von der Überschwemmung des ZNS durch Eisen in micellarer Form vom Blute her, sieht er den Fall PENTSCHEW's (I958), der bei akuter Ferrosulfatvergiftung massive Eisenspeicherung in der Randzone beobachtete. In der von ihm gefundenen Durchtränkung der meningealen Gefäßwände mit Eisen, sieht er einen weiteren Beweis für einen Eisentransport Serum - Liquor.
In unserem und in anderen Fällen betrafen die Eisenablagerungen in den Gefäßwänden aber nur die Adventitialschicht der Gefäße; auch konnte experimentell durch enterale und intravenöse Eisengaben in höchsten Dosen (WECKERLE I962) weder ein Eisenübertritt in den Liquor noch eine Durchtränkung der meningealen Gefäßwände erzielt werden. Einzig bei suboccipitaler Eisenapplikation kam es zu einer von außen nach innen schwächer werdenden Durchtränkung der Gefäßwände, was von WECKERLE mit dem Ausdruck eines Konzentrationsgefälles erklärt wird. Damit hält die Vorstellung ROSENTHALS bisher einer experimentellen Nachprüfung, zumindest bei einmaliger parenteraler höchstdosierter Eisengabe, nicht stand.

II. Zur Frage der Parenchymschädigung.

Die bei der Randzonensiderose gefundenen Parenchymschäden sind in allen Fällen mehr oder weniger identisch. Es handelt sich um Markscheidendegenerationen im Bereiche der Großhirnrinde und um hauptsächlich

kuppenständige Zerstörungen im Gebiet der pigmentierten Kleinhirnläppchen mit Ausfall der Purkinje-Zellen. Es sind auch Entmarkungen im Bereich der Hinterstränge und den hinteren Spinalnervenwurzeln beschrieben (NOETZEL, ROSENTHEL). Ähnliche Schäden wurden bei intralumbaler Applikation von Anästhetika (SPIELMEYER 1909, NONNE u. DEMME 1928) und Chemotherapeutika (KRÜCKE 1947) gefunden. Auch hier fanden sich die Schäden bevorzugt in Gebieten, die mit größeren Liquormengen in Berührung kommen, wie Hirnbasis, die Zisternen und Basis und Dach des Kleinhirns.

Für die Erklärung der Zerstörung in den Rindenbezirken werden teils durch subarachnoidale Blutungen hervorgerufene mechanische Faktoren, teils funktionelle Kreislaufstörungen und Abflußstauungen in den weichen Häuten herangezogen (JACOB).

Bei den Schäden am Kleinhirn, und besonders den Purkinje-Zell- Ausfällen, die wir, entsprechend ihrer Bedeutung auch in unserem Fall, bei der Besprechung in den Vordergrund stellen wollen, ist in erster Linie zu prüfen, ob das Eisenpigment als solches für die Schäden verantwortlich ist, oder ob es erst sekundär zur Eisendurchtränkung von schon nekrotischen Zellen kommt.

Schon MENDEL 1928 wies darauf hin, daß nekrotische Gewebe z. B. nach traumatischen Schäden eine besondere Affinität für sekundäre Gewebsdurchtränkungen mit intravital applizierten Farbstoffen haben. Auf der anderen Seite sind ROSENTHAL, NOETZEL und NEUMANN der Meinung, daß die neurologischen Symptome, so z. B. die Ataxie, auf den toxischen Effekt des Eisens, das im Bereich des Kleinhirns zu Parenchymschäden führt, zurückzuführen sind. Auch die in den meisten Fällen beschriebene progrediente Ertaubung wird mit Entmarkungen durch Hämosiderineinlagerungen in den Nervus statoacusticus erklärt, der durch seinen langen Verlauf durch den Subarachnoidalraum für Ablagerungen vom Liquor her besonders empfänglich sein kann (COURVILLE, NOETZEL).

An dieser Stelle muß auf die Bildung und mutmaßliche Zellschädigung durch Hämosiderin eingegangen werden.

Nach GEDIGK sowie SPATZ ist die Bildung von Hämosiderin eine aktive Zelleistung und ein Zeichen für die Funktionstüchtigkeit der Zelle. Dafür spricht das oft jahrzehntelange reaktionslose Vorkommen von Eisenpigment in manchen Zellen.
Auch experimentell durch große Eisengaben erzielte Organsiderosen vor allem in der Leber, zeigten trotz stärkster Eisenbeladung von Kupferschen Sternzellen und Leberzellen keine Zellschädigungen (NÖLKE I900, SCHURIG, GAMMERDINGER u. PIETZONKA I956).
Das beim Blutzerfall freiwerdende Eisen wird von den benachbarten Zellen erst dann zu sichtbarem Hämosiderin verarbeitet, wenn die Eisenkomponente des Ferritin in der Zelle aufgebraucht ist. Bei zu großem Eisenangebot kann nach GEDIGK einmal durch räumliche Verdrängungen in der Zelle eine Zellschädigung eintreten, zum anderen soll nach Absättigung aller Trägersubstanzen in der Zelle, das freie, ionisierte Eisen schädigend wirken.
Die Toxicität und den lokal nekrotisierenden Effekt von Eisen in hochkonzentrierter, ionisierter Form erwähnte auch ALDRICH I958 bei schweren ulzerativen Gastritiden nach Eisenvergiftungen.
Auf die toxische Wirkung von ionisiertem Eisen nach Blutungen aus einem Pinealom führten auch DASTUR u. SINH die von ihnen gefundenen Kleinhirnschäden zurück.
In den Versuchen von WECKERLE und IWANOWSKInu. OLZEWSKI möchten wir einen Beweis für die Theorie der primären Purkinjezellschädigung durch das Eisen sehen, denn nach suboccipitaler Injektion von Eisenverbindungen fanden auch sie teils untergegangene Purkinjezellen im Gebiet der Kleinhirnkuppen.
Völlig unklar jedoch ist, warum die Purkinjezellen als einzige Ganglienzellen Siderinpigment aufnehmen und offensichtlich daran zugrunde gehen. Wenn auch die Purkinje Zellen als die empfindlichsten Zellen des ganzen ZNS angesehen werden müssen, die z. T. schon nach kurzzeitigen

Hypoxämien der Nekrose anheimfallen; auch bei der progressiven Paralyse, dem Status epilepticus, dem Typhus, dem Feckfieber und Gasödem und derMalaria reagieren sie en bloc mit degenerativer Umwandlung.

Die Tatsache, daß die Purkinje Zellen von allen Ganglienzellen den höchsten O_2 Verbrauch haben (MOOSBACHER Kolloquium), spielt möglicherweise auch eine Rolle bei ihrer elektiven Schädigung bei einem Überangebot an Eisen. Es könnte sein, daß die Sauerstoff übertragenden Enzyme durch das in den Zellen toxisch wirkende Eisen in ihrer Tätigkeit behindert werden. Die metabolische Sonderstellung der Purkinje Zellen gegenüber anderen Neuronen im ZNS geht auch aus der seit OBERSTEINER bekannten Tatsache hervor, daß in ihnen kein Lipofuszin entsteht.
Die in fast allen Fällen von Randzonensiderose beobachtete Ependymitis granularis soll nach ROSENTHAL ebenfalls auf einer toxischen Wirkung des Eisens beruhen.
Die von LEWEY u. GOVONS als "ovoid bodys" beschriebenen pigmenthaltigen Körper, die denen von HELFAND ähneln sollen (ROSENTHAL und JACOB), und im nervösen Parenchym da zu finden sein sollen, wo starke Eisenablagerungen nachweisbar sind, konnten von uns nicht beobachtet werden.

D. Zusammenfassung

Es wird über einen Fall von Randzonensiderose des ZNS bei einem 52 jährigen Patienten berichtet, der elf Monate nach einem Unfall mit "leichter" Commotio cerebri unter psychischen Veränderungen und unter den Zeichen cerebraler Dekompensation verstarb.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Zentralorgans zeigten sich in den verdickten weichen Häuten neben den Spuren einer aseptischen Meningitis, zahlreiche mit Hämosiderin beladene Makrophagen, besonders über den Windungsfurchen, und mehrfach frische Subarachnoidalblutungen. In geringerem Maße enthielten die weichen Häute auch Hämatoidin.

Unter den pigmentierten Leptomeningen war es ebenfalls zu Eisenpigmentspeicherung in Gliazellen der beiden obersten Großhirnrindenschichten gekommen. Die Kuppen einiger Kleinhirnwindungen zeigten Abflachung der Molekularschicht, Eisenspeicherung in Höhe der Purkinje Zellschicht und Eisen speichernde Purkinje Zellen in den verschiedensten Untergangsstadien; z. T. fehlten die Zellen völlig.

Als Ursache für diese Pigmentierungsvorgänge und für die Parenchymschäden nehmen wir rezidivierende, kleinere Blutungen in den Subarachnoidalraum an. Zustande kommen diese Blutungen wahrscheinlich über zum Teil massive Veränderungen an meningealen Arteriolen im Sinne der Hyalinose im Rahmen eines die meningealen und intracerebralen Gefäße betreffenden, degenerativen, nicht-arteriosklerotischen Gefäßprozesses.

Zur Frage der Ursache des Gefäßprozesses lassen sich aus der Anamnese keine eindeutigen Hinweise gewinnen.

Autor und Jahr	Alter Geschlecht	Verlaufsdauer	Vorgeschichte	Neurologische Symptomatik	Liquor	Klinische Todesursache	Parenchymschäden Rückenmark	Parenchymschäden Kleinhirn	Parenchymschäden Großhirn	Angenommene Ursachen
Bauer, 1928	58 j. Frau	?	28 Jahre vor dem Tode Schädelhirntrauma	ø	ø	Septische Allgemeininfektion, Thrombose des Sinus cavernosus Hämochromatose?	angeblich keinerlei Schädigungen am		Zentralorgan	Lokale Hämochromatose. Diffusion des Eisens aus dem Liquor.
Lewey und Govons 1942	36 j. Mann	6 J.	Trauma 20 Jahre vor dem Tode	Bds. Schwerhörigkeit, Gangstörungen, verwaschene Sprache.	Ständig xanthochrom	Pachymeningitis hämorrhagica	Hirnstammschäden mit Markscheidendegenerationen.	Kleinhirnkuppennekrosen, Purkinje-Zellschwund	ø	Lokale Hämochromatose
Noetzel I 1940	47 j. Mann	?	?	Bds. Schwerhörigkeit, Doppeltsehen, Ausfall der Sehnenreflexe.	ø	Meningealmetastasen nach Magenca	Entmarkungen im Bereich der Hinterstränge und von Medulla und Pons	Zerstörung der Vorderhornkuppen, v.a. im Vermis. Purkinje- und Golgi- Zell-Schwund.	ø	Rezidivierende Subarachnoidalblutungen bei Meningitis carcinomatosa
II 1940	59 j. Frau	2 J.	?	Kopfschmerzen, Reflexausfälle, Sensibilitätsstörung.	1 Mal xanthochrom	Meningitis hämorrhagica. Lobärpneumonie	Atrophie der Dorsalwurzeln, Achsenzylinderauftreibungen, Auflockerung der Markscheide	Kleinhirnkuppennekrosen, Purkinje-Zell-Ausfall	Zerstörungen im Vier-Hügel-Gebiet (Acusticusentmarkung)	Häufigere, ältere Subarachnoidalblutungen
III 1955	66 j. Frau	?	?	Nicht neurologisch untersucht.	ø	Gallengangsca. Hämorrhagische Diathese.	Markscheidendegeneration	Kleinhirnkuppennekrosen stärksten Ausmaßes	ø	Subarachnoidalblutungen bei hämorrhagischer Diathese
IV 1955	65 j. Mann	?	?	Kopfschmerzen, Schwerhörigkeit	ø	Pachymeningitis hämorrhagica int. alkoholica	Markscheidendegeneration	Kuppenständige Zerstörung mehrerer Kleinhirnläppchen. Purkinje-Zell- Ausfall	ø	Rezidivierende, kleinere Subarachnoidalblutungen
V 1955	69 j. Mann	?	?	Gangstörungen, Hyperreflexien, Schwerhörigkeit	ø	Meningealmetastase nach Bronchialcarcinom	Ganglienzelluntergänge in Medulla und Pons	Kleinhirnkuppennekrosen. Golgi-Zell-Schwund		
Neumann I 1948	47 j. Mann	7 J.	Mit 27 Jahren einige. Chron. Alkoholabusus d. letzten 15 Jahre. Suicidversuch. (Trauma??)	Progrediente Taubheit. Hyperreflexie, Gabschwierigkeiten. Ausfall der Vestibularisfunktionen.	Xanthochrom	Tumor am Boden des III Ventikels, Pachymeningitis hämorrhagica (?)	Ganglienzellverluste in der Medulle. Im Halsmark Entmarkungen von Fleonsig und Gracilis. Vorderhorn-Zell- Ausfälle.	Extensive Kleinhirnkuppennekrosen, d. teiweise Schwund d. Molekularschicht. Purkinje-Zell- Ausfall	Oberflächliche Nekrosen einiger Orbitalwindungen li. und des Gyrus rectus (traumatisch?)	Lokale Hämochromatose
II 1956	55 j. Frau	16 J.	Psychose, Arteriosklerose (Trauma?)	Progrediente Taubheit. Hyperreflexie. Gangunsicherheit.	ø	Pyelonephritis und Lobärpneumonie	Markscheidenverlust im Halsmark in Goll, reaktive Gliose im Bereich der Vorderhörner.	"Cystische" Defekte einiger Kleinhirnblätter, Schwund d. Purkinje-Zellen.	Traumatische Narben des Temporallappens. Markverluste im Pulvinar.	Lokale Hämochromatose
Garçin und Lapresle 1957	57 j. Mann	10 J.	Seit 10 J. Diabetes	Seh- und Gleichgewichtsstörungen, Schwindelanfälle.	ø	Lebercirrose, diabetische Arteriopathie	Gliose und Spongiose in der Rückenmarksperipherie und im Hirnstamm, Ganglienzellverlust in der Medulla	Kleinhirnkuppennekrosen, Purkinje-Zell-Verlust	Zerstörung des vestibulären Kernes	Subarachnoidale Blutungen
Rosenthal I 1958	67 j. Mann	10 J.	Bromvergiftung	Progressive Taubheit, progressive Gangunsicherheit, Schwindel, Erbrechen.	ø	Apoplexie, cerebrale Erweichung. Bronchopneumonie	Entmarkung der gesamten randnahen Markscheiden und der Hinterstränge. Erweichungsherd bei Th 6.	Verminderung der Purkinje-Zellschicht und d. Körnerschicht.	Erweichungsherd in der re. Großhirnhemisphere und laminäre Erweichungsherde. Ependymitis granularis.	
II	27 j. Frau	8 J.	Vor acht Jahren Operation eines Oligodendroglioms.	Abnahme der Sehkraft, Sprachstörungen	ø	Herz- und Kreislaufversagen bei Rezidiv eines Oligodendroglioms.	ø	Verminderung der Purkinje-Zellen	ø	I) Mißverhältnis zwischen Eisenbindungskapazität und Eisengehalt des Liquors. II) Permeabilitätsstörung im Bereich der meningealen Gefäße. III) Mangel an eisenbindendem Liquor-Eiweiß.
III	74 j. Frau	I. J.	Ein Jahr vor dem Tode spastische Hemiplegie	Hemiplegie	Vor dem Tode xanthochrom	Zerebrale Massenblutung	Entmarkung der Hinterstränge	ø	ø	
IV	73 j. Mann	3 J.	Drei Jahre vor dem Tode spastische Hemiparese (Trauma?)	ø	ø	Zerebrale Massenblutung	ø	ø	Alter Rindenprellungsherd über dem li. Stirnpol	
Jakob und Goachet 1959 I	6 j. Junge	6 J.	Progressiver Hydrocephalus. Commotio mit 5 J.	Statische Beschwerden, Schstörungen, Kopfschmerzen.	Ständig xanthochrom	Hydrocephalus	Markscheidenverlust im Bereich der Diffusionszone	Auf den Kleinhirnkuppen Verschmälerung der Molekularschicht und Schwund der Purkinje-Zellen	Entmarkungssaum in der Rinde (1 - 2mm). Lymphocytäre Infiltrate in der Inselrinde.	I) Gefäßschrankenstörungen mit chron. rezidivierenden Subarachnoidalblutungen. II) Progredienter Prozeß am Parenchym.
II	49 j. Frau	?	Suicid (Trauma?)	?	ø	Suicid (Pachymeningitis hämorrhagica?)	ø	Kleinhirnkuppennekrosen	Rindenprellungsherd	
Eigener Fall 1963	52 j. Mann	1 J.	Leichtes Trauma zu Beginn der klin. Symptomatik	Abnahme des Hör- und Sehvermögens. Gangunsicherheit. Schwindel, Somnolenz, Sopor.	Vor dem Tode xanthochrom	Hydrocephalus ext. und int. Rechtsdilatation	ø	Kleinhirnkuppennekrosen und Schwund der Purkinje-Zell-	ø	Rezidivierende Subarachnoidalblutungen bei hyalin veränderten Meningealgefäßen.

E. Literaturangabe

ALTHAUSEN, T.L. : Haemochromatosis.Arch. int. Med.88,553,(1951)

ALDRICH, R.A.:zit. nach SCHULTEN u. PRIBILLA

BAGGENSTOSS,A.H. a. F.DRAPIEWSKI: The healing process in wounds of the brain.Amer. Jour. clin. Pat. 13, (1943)

BAGLEY, C.: Functional and organic alterations following the introduction of blood into the cerebrospinal fluid. A. Reearch. Nerv. Ment. Dis. Proc.8, 217,(1929)

BAUER, E.: Über einen Fall von Hämochromatose mit besonderer Beteiligung von Gehirn und Rückenmark.Inaug. Diss. Würzburg 1928.

BECKER, H. u. G. QUADBECK: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Funktionsweise der Blut-Hirnschranke. Z.Naturforsch.7b, 493, (1952)

BEHNSEN, G.:Über die Farbstoffspeicherung im ZNS der weißen Mausin versch. Alterszuständen. Z. f. Zellforsch. u. mik. Anat. 4, 515, (1927)

BODECHTEL, G. u. F. ERBSLÖH: Über neurologische Komplikationen bei der Hämochromatose. Z. ge. Inn. Med. 9, 932,(1954)

BODECHTEL, G.: Referat über Spontanblutungen an menschlichen Hirnen. Verh. dtsch. Pat. Ges. 21. Tgg. 1936

CAMMERMYER, J.: Deposition of iron in paraventricular areas of the human brain in Hämochromatosis. Jour. of Neuropath. and exp. Neur. 4, III, 127,(1947)

COURVILLE, C.B.: The Nervus Acusticus. Laryngoscope 42, 415, (1932)

DASTUR, D.K. u. G. SINH: Toxic iron and the nervuos system. Acta Neuropath. 2, 161, (1962)

DEKABAN, A. u. D. Mc.EACHERN: Subarachnoid hemoohage, intracerebral hemorrhage and intracranial aneurysm. Arch. Neurol. Psych. (Chicago) 67, 641.(1952)

DIETZEL, P.B. u. D. ADAMS: The neuropathological changes in hemochromatosis. J. of Neuropath. 9, 117, (1950)

DIETZEL, P.B. u. M.TAUBERT: Untersuchungen am Gehirneisen. Verh. dtsch. Ges. Path.38,312,(1955)

FINLAYSON, A.I. u. W.PENFIELD: Acute postoperative aseptic leptomeningitis. Arch. Neurol. Psych. 46, 250, (1941).

FROIN, G.: Les hémorrhagies sous- arachnoidiennes et le mécanism de l'hématolyse en géneral. Thèse de Paris.Paris 1904.

GARCIN, R. et LAPRESLE: Sur un cas de surcharge ferrique du systhème nerv. centr. Rev. Neurol. 97, 417, (1957)

GAMMERDINGER, G. u. H.PIETZONKA: Studien zum Problem Siderose - Hämosiderose. Z. f. ges. exp. Med.127, 325, (1956)

GEDIGK, P.: Die funktionelle Bedeutung des Eisenpigments. Erg. d. allg. Path. u. Path. Anat. 38, (1958).

GEDIGK, P. u. G. STRAUSS: Zur formalen Genese der Eisenpigmente. Virchows Archiv 326, (1954) S. 172-190.

GOLDMANN, E.: Vitalfärbung am Zentralnervensystem. Abh. d. kgl. preuss. Akad. d. Wissensch. Jhrg. 1913, I.

GERLACH, I. u. H. BECKER: Störungen der Blut-Hirnschranke bei gedeckten, stumpfen Schädelhirntraumen Z. f. Naturf. 8b, (1953).

Mc. DUOGAL, D. B. u. D. ADAMS: The neuropathological changes in hemochromatosis. J. of Neuropath. 9 , 117, (1950).

HALL, E. M. and Mc. KAY, E. M.: Experimental hepatic pigmentation and cirrhosis. Amer. J. Path. 7, 327, (1931).

HAMMES, E. M.: Reaktion of the Meninges to Blood. Arch. Neurol. Psch. (Chicago) 52, 505, (1944).

HEILMEYER, L., WÖHLER, F. u. W. KEIDERLING: Acta haematol. 12, 154, (1954).

HERZENBERG, H.: Über Hämochromatose. Virchows Arch. Path. An. 260, 110, (1926).

HYLAND, H. H.: Prognosis in spontanous subarachnoid hemmorrhage. Arch. Neurol. Psych. (Chicago) 61, 63, (1950).

HUECK, W.: Pigmentstudien. Beitr. Path. Anat. 54, 68, (1912).

IWANOWSKI, L. u. OLSZEWSKI, J.: The effects of subarachnoid injektion of iron containing substances on the cent. nervous system. J. of Neuropath. and exper. Neurology 19, 433-448, (1960).

JACKSON, I. J. A.: Aseptic, homogenic meningitis. Arch. Neur. and Psych. 62,572, (1949).

JACOB, H. y GOACHET, F. M.: Hemosiderosis meningoencephalica, cronica, progresiva, necrotizante. Acta Neuropsyquia. Arg. 5, 128, (195

x) JÄNISCH, W. u. WEISS, F.: Die Randzonensiderose des Zentralnervensystems. Zbl. allg. Path. 105, 9-11, (1964).

x) Bei der Drucklegung erschienen, konnte daher nicht berücksichtigt werden.

KAZMEIER, F. u. H. J. VOIGT: Zur Klinik der Subarachnoidalblutungen und der cerebralen Gefäßmißbildungen. Nervenarzt 27, 345, (1956).

KRÜCKE, W.: Zur pathologischen Anatomie der Sulfonamidschädigung bei Injektion in den Subarachnoidalraum. Nervenarzt 18, 39, (1947).

LEWEY, F. H. u. R. GOVONS: Hemochromatotic pigmentation of the cent. nervous system. J. Neuropath. exp. Neurol. I, 129, (1942).

LINK, K. H.: Traumat. sub- und intradurale Blutung. Pachymeningitis haemorrhagica. Fischer/Jena 1945.

LINDENBERG, R.: Störungen des Blutkreislaufes und ihre Folgen auf das ZNS. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von O. LUBARSCH u. F. HENKE, Bd. XIII, I/A. Springer 1957.

LUDWIG, K.: Zur Äthiologie der meningealen Apoplexien. Schweiz. Z. Path. 13, 478, (1950).

MENDEL, K.: Nervöse und psychische Störungen bei der Polycytämia. Zbl. Neurol. Psych. 77, 519, (1922).

NEUMANN, M. A.: Hemochromatosis of the Central Nervous System. J. Neuropath. exp. Neurol. 7, 19, (1948) - Hemochromatotic Pigmentation of the Central Nervous System. Arch. Neurol. Psychat. (Chicago) 76, 355, (1956).

NOETZEL, H.: Arch. f. Psychat. and Nervenkrankh. III, 129, (1940). Diffusion von Eisenpigment in das Gehirn. 2nd int. congress of Neuropathology. London 1955. Diskussionsbemerkung. Tagg. der Verein. dtsch. Neuropathol. Bonn 1956.

NONNE, M. u. H. DEMME: Degenerative Myelitis nach Soinalanästhesie. Wien, klin. Wschr. 1928, 1002-1005.

NÖLKE: Über experimentelle Siderosis. Nauyn-Schmiedebergs Arch. 43, 342, (1900).

OBERSTEINER: Über das hellgelbe Pigment in den Nervenzellen. Obersteiners Arbeiten 10, (1903).

OSTERTAG, B.: Die Schnelldiagnose der Paralyse mittels der Eisenreaktion und das Vorkommen von Hämosiderin bei anderen luischen Erkrankungen. Münch. Med. Wschr. 1924.

PENTSCHEW, A.: Intoxikationen. In: Handbuch d. spez. Anat. u. Histolog. (HENKE, LUBARSCH) Bd. XIII, 2/B 1907-2502. Springer 1957.

POLSON, P. J.: The fate of colloid iron administrated intravenously. Journ. of. Path. and Bact. 31, 445, (1928).

QUADBECK, G. u. H. HELMCHEN: Die Blut-Hirnschranke. Dtsch. Med. Wschr. 1957.

RÖSSLE, R.: Verh. d. dtsch. path. Ges. 10, 157, (1906).

ROSENTHAL, P.: Siderose der Randzonen des Zentralnervensystems. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 178-431, (1958).

RUSSEL, W. R.: Cerebral Involvment in Head Injury. Brain 55, 549, (1932).

SANDS, I. J.: Subarachnoid Hemorrhage. Tr. Am. Neurol. A. 144, (1938).

SHAPIRA, G. u. J. DREYFUSS: Zit. nach GAMMERDINGER u. PIETZONKA.

SCHWEITZER, C. H.: Eiweißmangel als äthiologisches Moment der Hämochromatose. Dtsch. Med. Wschr. 1, 17, (195

SCHULTEN, H. u. W.:PRIBILLA: In: KEIDERLING-Eisenstoffwechsel-Thieme Stgt. 1959, S. 253.

SHELDON, J. H.: Hemochromatosis. London: Oxford Univ. Press, 1935.

SIMMONDS, W. J.: The absorbtion of blood from the cerebrospinal fluid in animals. Aust. J. exp. Biol. med. sci. 30, 261, (1952).

SPATZ, H.: Z. ges. Neurol. Psychat. 77, 261-390, (1922).
Arch. Psychiat. Nervenkrankh. 101, 267-358, (1934).
Zbl. ges. Neurol. 27, 171-176, (1922).

SPIELMEYER, W.: Histopath. des Nervensystems. Berl. Springer 1922.

STAEMMLER, M.: Über Veränderungen der kleinen Hirngefäße in apoplektischen und traumatischen Erweichungsherden. Beitr. Path. Anat. 78, 408, (1927).

STOCHDORPH, O.: Die arteriosklerotische und die hypertonische Hirnerkrankung. In: Handbuch d. spez. path. Anat. u. Histol. HENKE, LUBARSCH) Bd. XIII, I/B. S. 146

STRASSMANN, G.: Formation of hemosiderin and hematoidin after traumatic and spontanous subarachnoid hemorrhage. Arch. Path. (Chicago) 47, 205-210, (1949).
J. Neuropath. exp. Neurol. 4, 393, (1945).

STRÄUSSLER, E.: Die Syphilis des ZNS und die progressive Paralyse. In: Handbuch d. spez. path. Anat. u. Histol. (HENKE, LUBARSCH) bd. XIII, 2/A, S. 873.

STRAUSS, I.: Spontaneous subarachnoid hemorrhage . Arch. Neurol. Psych. 27, 1080, (1932).

VOLLAND, W.: Beitrag zur Frage der Herkunft des Paralyseeisens. Virchows Arch. path. Anat. 303, 6II, (1939).

VOLLAND, W. u. W. PRIBILLA: Über die Siderinpigmente. Klin. Wschr. 33, (1955).

VONKENNEL, J. u. T. TILLING: Eisenbestimmung im Liquor. Klin. Wschr. 1940, 177-181.

WEBER, L.: Veränderungen an den Gefäßen bei miliaren Hirnblutungen. Arch. f. Psych. 35, 159, (1902).

WECKERLE, R. M.: Zur Frage der Randzonensiderose des ZNS. Tierexperimentelle Untersuchungen. Inaug. Diss. Freiburg i/B. 1963.

WEED, L. H.: Meninges and cerebrospinal fluid. J. Anat. London 72, (1938).

WOHLWILL: Über Bronzediabetes. Verh. d. Dtsch. path. Ges. Berlin 20, (1925).

WYATT, J. and HOWELL, J.: Hemosiderosis in Refractory Anemia. Arch. of Int. Med. 83, 67, (1949).

Für die Überlassung des Themas und viele wertvolle Anregungen und Hinweise möchte ich Herrn Professor Dr.B. Ostertag ergebenst danken.

L e b e n s l a u f

Am 4.Dezember 1937 wurde ich, Peter Mohrmann, als Sohn des Amtsgerichtsdirektors Dr. Konrad Mohrmann und seiner Ehefrau Marie-Elisabeth, geb. Gräfin Westphalen-Fürstenberg, in Essen an der Ruhr geboren.

Nach dem Besuch der Volksschulen in Rottach-Egern am Tegernsee, Münster und Rheine in Westfalen ging ich auf den Neusprachlichen Zweig des Gymnasium Dionysianum in Rheine, wo ich im Frühjahr 1958 mein Abitur ablegte.

Nach dem Abitur diente ich ein Jahr als Wehrpflichtiger in einer Artillerieeinheit in Bremen.

Im Sommersemester 1959 begann ich an der Universität Tübingen mit dem Studium der Medizin. Nach drei Semestern legte ich hier das Vorphysikum und nach weiteren drei das Physikum ab.

Nach dem Physikum studierte ich in Hamburg und wiederum in Tübingen, wo ich im Frühjahr 1965 das Staatsexamen bestand.

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen